

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 6 月 21 日 (21.06.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/43736 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/045, 35/78, 9/70, A61P 25/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP99/07008

(22) 国際出願日: 1999 年 12 月 14 日 (14.12.1999)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝國製薬株式会社 (TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒769-2695 香川県大川郡大内町三本松567番地 Kagawa (JP). ロート製薬株式会社 (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒544-8666 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 横山英輝

(YOKOYAMA, Hideakira) [JP/JP]; 〒770-0866 徳島県徳島市末広5丁目1番12-5-103 Tokushima (JP). 濱本英利 (HAMAMOTO, Hidetoshi) [JP/JP]; 〒771-0207 徳島県板野郡北島町新喜来字中竿40-24 Tokushima (JP).

(74) 代理人: 青山 葆, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪府中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, CA, JP, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DRUGS FOR RELIEVING HEMICRANIA

(54) 発明の名称: 片頭痛緩和用薬剤

(57) Abstract: Drugs having an effect of relieving hemicrania which contain l-menthol and an essential oil exclusively as the active ingredients. More particularly, ointments and patches having an effect of relieving hemicrania to be topically administered for relieving hemicrania which are prepared by blending l-menthol and an essential oil with ointment compositions containing a water-soluble polymer, a polyhydric alcohol and water.

(57) 要約:

この発明は、l-メントールと精油のみを有効成分とする片頭痛の緩和作用を有する薬剤に関し、具体的には、水溶性高分子物質、多価アルコールおよび水を含む膏体組成物に、l-メントールと精油の両者を配合した片頭痛緩和効果を有する局所投与用外用片頭痛緩和用軟膏剤および貼付剤に関する。

WO 01/43736 A1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

E P



PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 661669	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/07008	国際出願日 (日.月.年) 14.12.99	優先日 (日.月.年)
出願人(氏名又は名称) 帝國製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11-13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 11-13 に記載のものは、「治療による人体の処置方法」に該当する (PCT 規則 39.1 (iv))。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/045, A61K35/78, A61K9/70, A61P25/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K, A61P25/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 58-225012, A (今野富夫) 27. 12月. 1983 (27. 12. 83), 文献全体, 特に、クレーム2 (ファミリーなし)	1-10
X	JP, 62-59219, A (株式会社池田模範堂) 14. 3月. 1987 (14. 03. 87), 文献全体, 特に、クレーム, 第1頁右下欄 第3-6行, 第2頁右下欄第9-12行 (ファミリーなし)	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 04. 00

国際調査報告の発送日

25.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 典之



4 C

9360

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Chemical Abstracts, Vol.93, (1980) (Columbus. Ohio. U.S.A.) Oita, Nicolae et al, "Anti-headache and analgesic ointment" 要約番号101488 RO, 66574, B (Intreprinderea de Antibiotice) を参照	1-10
Y	US, 5629281, A (Edward R. Butler) 13.5月.1997(13.05.97), 文献全体, 特に、要約 (ファミリーなし)	1-10
Y	Chemical Abstracts, Vol.124, (1996) (Columbus. Ohio. U.S.A.) Goebel, Hartmut et al, "Essential plant oils and headache mechanism" 要約番号106386 Phytomedicine, Vol.2, No.2, (1995), pp.93-102 を参照	1-10
Y	Chemical Abstracts, Vol.124, (1996) (Columbus. Ohio. U.S.A.) Goebel, Hartmut. et al, "Effects of peppermint and eucaly- ptus oil preparations on neurophysiological and experimental algometric headache parameters" 要約番号45539 Front. Headache Res, Vol.5 (Experimental Headache Models), (1995), pp.331-336 を参照	1-10
Y	WO, 85/03878, A1 (Sandoz AG) 12.9月.1985(12.09.85), 要約, 第2頁第18-21行, 第3頁第13行-第4 頁第3行, 第14頁第14-17行 & JP, 6-67835, B (この出願の明細書中で引用)	1-10
Y	US, 5807571, A (LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH) 15.9月.1998(15.09.98), 要約, クレーム17 & JP, 8-509749, A (この出願の明細書中で引用) & WO, 94/26270, A1	1-10

THIS PAGE BLANK (USPTO)

明 細 書

片頭痛緩和用薬剤

5 技術分野

本発明は、1-メントールと精油を有効成分とする片頭痛の緩和作用を有する軟膏剤や貼付剤等の皮膚外用剤に関し、具体的には、水溶性高分子物質、多価アルコールおよび水を含む膏体組成物に、1-メントールと精油の両者を配合した片頭痛緩和効果を有する貼付剤に関する。

10

背景技術

片頭痛の原因は不明であるが、ホルモンバランスのくずれなどによって、頭部ないし頸部の血管が拡張するために血流が増大し、周囲の筋肉収縮を引き起こすため、片頭痛が生じると考えられている。

15

片頭痛の治療には、一般的に酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジメトチアジン、カフェインなどを有効成分として含む頭痛薬等の内服薬が用いられているが、長期的に投与される場合が多く、その場合には過敏症状、不眠、胃腸障害等の副作用が起こる可能性がある。

そこで、片頭痛を治療するために様々な経皮投与用製剤が考案されている。

20

例えば、特公平6-67835号には、片頭痛の予防に用いるセロトニン拮抗薬であるメチセルギドを親水性ポリマー中に分散させてなる全身的経皮投与用の医薬組成物が開示されている。さらにまた、特表平8-509749号には、片頭痛、群発頭痛等に有用なスマトリプタンを含む経皮治療システムが開示されている。

25

しかしながら、これらの有効成分を含む経皮投与製剤は、長期間連用すると副作用や皮膚刺激等が起こる可能性があり望ましくない。

さらに、アロマセラピーとして、精油が頭痛を和らげることが知られているが、使用時の簡便性に欠けるなどの問題がある。

上述のような欠点を回避するために、本発明者等が鋭意研究を行った結果、意

外にも 1-メントールと精油を有効成分とする薬剤をヒトに局所経皮投与することにより、片頭痛が緩和されるという知見を得、本発明を完成するに至った。

発明の開示

5 すなわち、本発明の片頭痛の緩和効果を有する薬剤は、1-メントールと精油を有効成分とする局所経皮投与用薬剤であって、軟膏剤、貼付剤が好ましい剤形である。更に好ましくは水溶性高分子物質、多価アルコールおよび水を含む膏体組成物に、有効成分として1-メントールと精油を配合してなる貼付剤である。

10 本発明に係る薬剤は公知の軟膏基剤に1-メントールと精油を配合し、必要により、界面活性剤、保存剤等を加え、常法により軟膏剤、貼付剤等を作製すればよい。

本発明における1-メントールの配合量は、例えば膏体組成物全量に対して0.01～1重量%、好ましくは0.05～0.5重量%の範囲である。

15 本発明に配合される精油は、ラベンダー油、ジュニパー油、ペパーミント油、バラ油、ローズマリー油等の1種または2種以上の混合物が挙げられる。これらの配合量は、例えば膏体組成物全量に対して0.001～1重量%、好ましくは0.005～0.5重量%の範囲である。

20 軟膏剤の場合には、白色ワセリン、黄色ワセリン、ラノリン、サラシミツロウ、セタノール、ステアリルアルコール、硬化油、ゲル化炭化水素、ポリエチレングリコール等の公知の基剤が使用される。これに1-メントールと精油を配合し、所望により、界面活性剤、防腐剤、精製水等を加え、軟膏剤を製すればよい。

25 本発明の特に好ましい製剤は 水溶性高分子物質、多価アルコールおよび水を含む膏体組成物に、有効成分として1-メントールと精油を配合した貼付剤である。

以下この貼付剤につき具体的に説明する。

この貼付剤に用いられる水溶性高分子物質としては、具体的にゼラチン、ポリアクリル酸およびその塩類、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシ

プロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレンオキサ이드、アラビアガム、キサントガム、トラガントガム等が挙げられ、これらは混合して用いてもよい。水溶性高分子物質の配合量は特に制限されないが、膏体組成物全量の2重量%未満では十分な粘度が得られずペースト状にならない。また、20重量%より多いと粘度が高くなり、製造時の作業性に問題が生じることがある。したがって、水溶性高分子物質は膏体組成物全量あたり2～20重量%、好ましくは5～15重量%の割合で配合される。

多価アルコールとしては、グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコール等が挙げられ、これらは混合して用いてもよい。多価アルコールの配合量は、膏体組成物全量あたり8～60重量%、好ましくは10～50重量%の範囲から選ばれる。8重量%未満では保湿効果が充分でなくなり、短時間の内に水が揮散し易くなる。また、60重量%より多くなれば、他の成分の配合が困難となり好ましくない。

水の配合量は、通常、膏体組成物全量あたり20～80重量%、好ましくは25～70重量%の範囲である。20重量%未満では水溶性高分子物質の溶解が不十分となり、均一に展延することが不可能となる。また、80重量%を越えると膏体が軟化してダレを生じることがあり好ましくない。

1-メントールの配合量は、前述の通り膏体組成物全量に対して0.01～1重量%、好ましくは0.05～0.5重量%の範囲である。精油の配合量も、前述の通り膏体組成物全量に対して0.001～1重量%、好ましくは0.005～0.5重量%の範囲である。

膏体組成物には、上記成分に加えて通常の貼付剤に用いられる種々の添加剤、例えば、賦形剤（カオリン、ベントナイト、酸化チタン等）、界面活性剤（グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート80、ポリソルベート60、セスキオレイン酸ソルビタン等）、架橋剤（水酸化アルミニウム、アルミニウムグリシネート、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、合成ヒドロタ

ルサイト等の多価金属化合物等)、着色剤[赤色2号(ニューコクシン)、黄色4号(タートラジン)、青色1号(プリリアントブルーFCF)等]、防腐剤(パラオキシ安息香酸エステル、ソルビン酸塩、イソプロピルメチルフェノール、ヒノキチオール、フェノキシエタノール等)等を通常の配合量で配合することができる。

膏体組成物は通常の方法で各成分を混練して調製される。例えば、一部の水溶性高分子物質および多価アルコールを水に溶解させ、所望により、これに他の配合剤を加えた後、1-メントール、精油を加えて混練し、さらに残りの水溶性高分子物質や他の配合剤を加えて混練して調製される。

このようにして調製された膏体組成物を常法により基布に塗布、展延し、その保護のためにその表面に剥離紙を貼り合わせ、ついで、所定の大きさに裁断して所望の貼付剤を得る。

貼付剤の膏体組成物量は $200 \sim 5000 \text{ g/m}^2$ 、好ましくは $500 \sim 2000 \text{ g/m}^2$ の範囲である。

基布としては、通常の貼付剤に用いられる不織布、織布、編物などがすべて用いられ、材質もナイロン、レーヨン、ポリエステル、ポリプロピレンなどの合成繊維、綿などの天然繊維の何れでもよい。また、剥離紙もポリエチレンフィルム等のプラスチックフィルム、その他の通常の貼付剤に用いられるものすべてが使用できる。

貼付剤の形状としては、短冊形、楕円形、三角形、ブーメラン形またはフェイスマスク形等の形状をとってもよい。

また、本発明に係る貼付剤の貼付部位は、額、うなじ、こめかみ、顔半面および/または全面等が望ましく、これらの部位に貼付することにより、片頭痛の緩和効果が有効に発揮される。

発明を実施するための最良の形態

次に、実施例および試験例を挙げて本発明およびその効果を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。

実施例 1 ～ 6

表 1、2 に示す配合成分にしたがって、常法により、実施例 1 ～ 6 の貼付剤を作製した。すなわち、一部の水溶性高分子物質および多価アルコールを精製水に溶解させ、所望により、これに他の配合成分を加え、十分に練合する。次に 1-メントール、精油を加えて練合し、さらに残りの水溶性高分子物質や他の配合成分を加えて練合する。最後に精製水残部を加え均一になるまでさらに練合して、膏体を得た。

得られた膏体を不織布に 1000 g/m^2 となるように展延し、剥離紙やプラスチックフィルムを前記膏体表面に貼付し、所定の大きさに裁断して貼付剤を作製した。

なお、上記のようにして得られた膏体自体を軟膏剤として用いてもよい。

表 1.

配合成分	[重量%]		
	実施例 1	実施例 2	実施例 3
ポリアクリル酸	1. 0	2. 5	1. 2 5
ポリアクリル酸ナトリウム	5. 0	6. 0	6. 0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5. 0	4. 0	5. 5
ゼラチン	0. 4	—	0. 2
ポリビニルアルコール	0. 2	—	—
酒石酸	0. 2	0. 1 5	0. 2 5
エデト酸ナトリウム	0. 1	0. 0 8	0. 0 7
グリセリン	2 2. 0	1 5. 0	1 8. 0
70%ソルビトール液	—	1 5. 0	—
水酸化アルミニウム	0. 3	—	—
合成ヒドロタルサイト	—	0. 2	—
ジヒドロキシアルミニウムアミノアセート	—	—	0. 0 8
ポリソルベート 80	0. 1	0. 1	0. 1
ヒマシ油	0. 5	0. 5	0. 5
メチルパラベン	0. 1	0. 1	0. 1
1-メントール	0. 3	0. 1 5	0. 1
ペパーミント油	0. 2	—	—
バラ油	—	0. 1	—
ラベンダー油	—	—	0. 0 1
精製水	残 部	残 部	残 部
	1 0 0	1 0 0	1 0 0

表 2.

配合成分	[重量 %]		
	実施例 4	実施例 5	実施例 6
ポリアクリル酸	1. 5	2. 0	1. 2 5
ポリアクリル酸ナトリウム	5. 0	5. 5	6. 0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5. 0	4. 0	5. 5
ゼラチン	—	—	—
ポリビニルアルコール	0. 2	—	—
酒石酸	0. 2	0. 1 5	0. 3
エデト酸ナトリウム	0. 1	0. 0 8	0. 0 7
グリセリン	2 0. 0	1 5. 0	2 0. 0
7 0 %ソルビトール液	1 0. 0	1 5. 0	—
水酸化アルミニウム	0. 3	—	—
合成ヒドロタルサイト	0. 1 5	—	—
ジヒドロキシアルミニウムアミナセート	—	0. 1	0. 1
ポリソルベート 8 0	0. 1	0. 1	0. 1
ヒマシ油	0. 5	0. 5	0. 5
メチルパラベン	0. 1	0. 1	0. 1
1-メントール	0. 8	0. 2 5	0. 0 5
ペパーミント油	0. 2	0. 4	—
バラ油	—	0. 4	0. 0 5
ラベンダー油	0. 0 5	—	0. 1
精製水	残 部	残 部	残 部
	1 0 0	1 0 0	1 0 0

比較例 1 実施例 1 の配合成分より、1-メントールを除き、代わりに同量の精製水を添加して同様の方法で貼付剤を得た（精油のみを有効成分として配合した製剤）。

比較例 2 実施例 1 の配合成分より、精油を除き、代わりに同量の精製水を添加して同様の方法で貼付剤を得た（1-メントールのみを有効成分として配合した製剤）。

比較例 3 実施例 1 の配合成分より、1-メントールと精油の両者を除き、代わりに同量の精製水を添加して同様の方法で貼付剤を得た（有効成分を含有しない製剤）。

次に、上記の実施例 1、3、5 および比較例 1～3 の各貼付剤（5 × 7 cm）を作製し、各々 2 枚ずつ各被験者に貼付し、下記の項目について官能検査による評価を行った。

5 試験例 1

片頭痛を呈する者 10 名を被験者として、実施例 1、3、5 および比較例 1～3 の各貼付剤を額に貼付し、片頭痛の緩和効果を下記の評価基準に基づいて官能評価した。また同時に、その緩和効果の持続性を評価した。

効果強度の評価基準：

- 10 1 点：全然効果がない。
 2 点：弱い効果がある。
 3 点：効果がある。
 4 点：明らかに効果がある。
 5 点：強い効果がある。

- 15 効果強度は、各被験者の評価点の平均値を指標とした。

また、その緩和効果の持続性は、被験者が申告した緩和効果の持続時間の平均値により評価した。

結果を表 3 に示す。

20 表 3.

	効果強度（点）	効果の持続時間（時間）
実施例 1	4. 2	7. 3
実施例 3	4. 3	7. 9
実施例 5	3. 9	6. 5
比較例 1	2. 5	3. 2
比較例 2	2. 8	2. 8
比較例 3	1. 3	2. 1

表 3 に示す結果から明らかな通り、本発明の実施例 1、3、5 の貼付剤は比較例 1～3 の貼付剤に比べて、効果強度が大きことから片頭痛の緩和作用に優れていることが認められた。また、その緩和効果は、長時間持続することが認められ

た。

試験例 2

5 片頭痛を呈する者 10 名を被験者として、実施例 1、3、5 および比較例 3 の各貼付剤を用いて、貼付部位による片頭痛の緩和効果を下記の評価基準に基づいて官能評価した。

評価基準：

＋：緩和効果有り。

±：弱い緩和効果有り。

10 ー：緩和効果無し。

結果を表 4 に示す。

表 4.

貼付部位	緩和効果			
	実施例 1	実施例 3	実施例 5	比較例 3
額	＋	＋	＋	±
うなじ	＋	＋	＋	－
こめかみ	＋	＋	＋	±
肩	±	±	±	－
背中	－	－	－	－
胸	－	－	－	－

15 表 4 に示す結果から明らかな通り、本発明に係る製剤の貼付部位については、実施例 1、3、5 の貼付剤とも額、うなじおよびこめかみに貼付した場合に、片頭痛の緩和効果が優れていることが認められた。また、比較例 3 の貼付剤はどの貼付部位においてもほとんど片頭痛の緩和効果が認められなかった。

20 産業上の利用可能性

本発明に係る薬剤は片頭痛の緩和作用に優れ、かつ長期間使用しても、副作用の恐れが殆どなく、極めて簡便で有用な薬剤である。

請 求 の 範 囲

1. 局所投与外用片頭痛緩和剤において、有効成分として1-メントールおよび精油からなる成分のみを含有することを特徴する該片頭痛緩和剤。
- 5 2. 局所投与外用片頭痛緩和剤が軟膏剤である請求の範囲1項記載の片頭痛緩和剤。
3. 局所投与外用片頭痛緩和剤が貼付剤であり、その軟膏基剤に1-メントールおよび精油からなる有効成分を配合してなる請求の範囲1項記載の片頭痛緩和剤。
- 10 4. 局所投与外用片頭痛緩和貼付剤において、水溶性高分子、多価アルコールおよび水を含有する膏体組成物に、有効成分として1-メントールおよび精油からなる成分のみを配合してなる該片頭痛緩和用貼付剤。
5. 精油がラベンダー油、ジュニパー油、ペパーミント油、バラ油およびローズマリー油から選ばれる1種以上の精油である請求の範囲4項記載の片頭痛緩和用貼付剤。
- 15 6. 1-メントールおよび精油の配合量がそれぞれ膏体全体の0.01~1重量%および0.001~1重量%である請求の範囲4項記載の片頭痛緩和用貼付剤。
7. 水溶性高分子、多価アルコールおよび水の配合量がそれぞれ膏体全体の2~20重量%、8~60重量%、および20~80重量%である請求の範囲4項記載の片頭痛緩和用貼付剤。
- 20 8. 貼付剤の形状が短冊形、楕円形、三角形、ブーメラン形またはフェイスマスク形であることを特徴とする請求の範囲4項記載の片頭痛緩和用貼付剤。
9. 片頭痛を緩和するための局所投与外用片頭痛緩和剤を作製するに際し、有効成分として1-メントールおよび精油からなる成分のみの使用。
- 25 10. 局所投与外用片頭痛緩和剤が貼付剤である請求の範囲9項記載の使用。
11. 1-メントールおよび精油からなる成分のみを有効成分として含有する薬剤を片頭痛患者に経皮的に投与することを特徴とする片頭痛緩和方法。
12. 薬剤が貼付剤である請求の範囲11項記載の片頭痛緩和方法。

13. 薬剤の適用部位が顔、額、うなじまたはこめかみである請求の範囲11項記載の片頭痛緩和方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07008

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/045, A61K35/78, A61K9/70, A61P25/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K, A61P25/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 58-225012, A (Tomio KONNO), 27 December, 1983 (27.12.83), entire document, esp., claim 2 (Family: none)	1-10
X	JP, 62-59219, A (Ikeda Mohando K.K.), 14 March, 1987 (14.03.87), entire document, esp., claims; page 1, lower right column, lines 3 to 6; page 2, lower right column, lines 9 to 12 (Family: none)	1-10
X	Chemical Abstracts, Vol.93, (1980) (Columbus. Ohio. U.S.A.) Oita, Nicolae et al, "Anti-headache and analgesic ointment", Abstract No.101488 RO,66574,B (Intreprinderea de Antibiotice)	1-10
Y	US, 5629281, A (Edward R. Butler), 13 May, 1997 (13.05.97), entire document, esp., abstract (Family: none)	1-10
Y	Chemical Abstracts, Vol.124, (1996) (Columbus. Ohio. U.S.A.) Goebel, Hartmut et al, "Essential plant oils and	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 14 April, 2000 (14.04.00)

Date of mailing of the international search report
 25 April, 2000 (25.04.00)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07008

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	headache mechanism", abstract No. 106386 Phytomedicine, Vol.2, No.2, (1995), pp.93-102	
Y	Chemical Abstracts, Vol.124, (1996) (Columbus, Ohio, U.S.A.) Goebel, Hartmut. et al, "Effects of peppermint and eucalyptus oil preparations on neurophysiological and experiment alalgesimetric headache parameters", abstract No.45539 Front. Headache Res, Vol.5 (Experimental Headache Models), (1995), pp.331-336	1-10
Y	WO, 85/03878, A1 (Sandoz AG), 12 September, 1985 (12.09.85), abstract; page 2, lines 18 to 21; page 3, line 13 to page 4, line 3; page 14, lines 14 to 17 & JP, 6-67835, B (cited in the present application)	1-10
Y	US, 5807571, A (LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH), 15 September, 1998 (15.09.98), abstract; claim 17 & JP, 8-509749, A, (cited in the present applicaiton) & WO, 94/26270, A1	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07008

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11-13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Inventions as set forth in claims 11 to 13 pertain to "methods for treatment of the human body by therapy" (under Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



1

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.: A61K31/045, A61K35/78, A61K9/70, A61P25/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.: A61K, A61P25/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 58-225012, A (今野富夫) 27. 12月. 1983 (27. 12. 83), 文献全体, 特に、クレーム2 (ファミリーなし)	1-10
X	JP, 62-59219, A (株式会社池田模範堂) 14. 3月. 1987 (14. 03. 87), 文献全体, 特に、クレーム, 第1頁右下欄 第3-6行, 第2頁右下欄第9-12行 (ファミリーなし)	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 04. 00

国際調査報告の発送日

25.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 典之



4 C

9360

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Chemical Abstracts, Vol. 93, (1980) (Columbus, Ohio, U.S.A.) Oita, Nicolae et al, "Anti-headache and analgesic ointment" 要約番号101488 RO, 66574, B (Intreprinderea de Antibiotice) を参照	1-10
Y	US, 5629281, A (Edward R. Butler) 13. 5月. 1997 (13. 05. 97), 文献全体, 特に、要約 (ファミリーなし)	1-10
Y	Chemical Abstracts, Vol. 124, (1996) (Columbus, Ohio, U.S.A.) Goebel, Hartmut et al, "Essential plant oils and headache mechanism" 要約番号106386 Phytomedicine, Vol. 2, No. 2, (1995), pp. 93-102 を参照	1-10
Y	Chemical Abstracts, Vol. 124, (1996) (Columbus, Ohio, U.S.A.) Goebel, Hartmut. et al, "Effects of peppermint and eucaly- ptus oil preparations on neurophysiological and experimental algesimetric headache parameters" 要約番号45539 Front. Headache Res, Vol. 5 (Experimental Headache Models), (1995), pp. 331-336 を参照	1-10
Y	WO, 85/03878, A1 (Sandoz AG) 12. 9月. 1985 (12. 09. 85), 要約, 第2頁第18-21行, 第3頁第13行-第4 頁第3行, 第14頁第14-17行 & JP, 6-67835, B (この出願の明細書中で引用)	1-10
Y	US, 5807571, A (LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH) 15. 9月. 1998 (15. 09. 98), 要約, クレーム17 & JP, 8-509749, A (この出願の明細書中で引用) & WO, 94/26270, A1	1-10

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11-13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 11-13 に記載のものは、「治療による人体の処置方法」に該当する (PCT 規則 39.1(iv))。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)